

На правах рукописи

КРАИЕМ Набил

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ:
СТРУКТУРА ФАКТОРОВ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКЕ
НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ С 2000 ГОДА ПО 2017 ГОД

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Фомин Игорь Владимирович**

Официальные Оппоненты:

Козилова Наталья Андреевна доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2

Хасанов Нияз Рустемович доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.034.03 при ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49б).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49б) и на сайте: <http://www.kazangmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума и имеет максимальные риски общей и кардиоваскулярной смертности за счет поражения сердца и органов мишеней. По стоимости ведения пациентов с ХСН данное состояние является прямым конкурентом ведения пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или после трансплантации почек. По уровню смертности пациенты с ХСН конкурируют с больными, имеющими тяжелые формы онкологических процессов. Результаты исследований по изучению ведения пациентов с ХСН показывают, что данная патология в современной кардиологии становится наиболее актуальной за счет того, что эффективное лечение основных этиологических причин формирования ХСН (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и пороки сердца) увеличивает число больных ХСН, течение данного синдрома становится более дорогостоящим и в структуре смертности ХСН занимает на сегодня одну из главных позиций в мире.

В последнее время эпидемиологические и клинические исследования акцентировали внимание на то, что кроме классических этиологических причин формирования ХСН конкурирующими становятся ожирение и сахарный диабет (СД), хроническая болезнь легких, анемии и т.д. Современный образ пациента с ХСН характеризуется высокой полиморбидностью, что значительно утяжеляет медикаментозное сопровождение больных ХСН в реальной клинической практике. Из года в год СД становится конкурирующим и одним из основных этиологическим фактором формирования и тяжести течения ХСН.

Масштабные зарубежные исследования выявили тенденцию к увеличению распространенности ХСН за счет высокого уровня заболеваемости и увеличения продолжительности жизни населения. Количество больных ХСН в мире превышает 25 миллионов, это в два раза больше, чем население Тунисской Республики.

Снижение смертности от ХСН возможно при использовании современных лекарственных средств, рекомендованных национальными обществами сердечной недостаточности. Охват терапией больных ХСН, достижение целевых уровней гемодинамики и эффективный контроль за ведением больных ХСН в плане профилактики повторных госпитализаций по поводу декомпенсации синдрома является основной задачей современного подхода к лечению больных ХСН.

Степень разработанности темы: В Российской Федерации сохраняются высокие риски сердечно-сосудистой смертности, что предопределяет более короткую продолжительность жизни населения по сравнению с данным показателем в странах Европы и США. Наличие большого количества факторов риска и коморбидных состояний утяжеляет течение сердечно-сосудистых заболеваний и провоцирует быстрое формирование ХСН, которая за последние десятилетия становится основной причиной смертельных исходов. На сегодня нет точного ответа насколько значительно увеличивается распространенность ХСН, ассоциированных состояний и факторов риска развития данного синдрома.

Международные исследования показывают, что СД становится конкурентной причиной формирования ХСН. При этом, в РФ нет данных о заболеваемости ХСН и СД, и их комбинации, что не позволяет ответить насколько значимо влияние ХСН и сахарного диабета на риски сердечно-сосудистой смертности в РФ. Нет точных данных по охвату терапией популяции больных ХСН, ее эффективности, тактических подходов в реальной клинической практике лечения ХСН и СД.

Все выше перечисленное определяет необходимость проведения эпидемиологических исследований в репрезентативных выборках в отдельных субъектах РФ для понимания основных направлений профилактической работы с населением и определение основных тактических подходов лечения ХСН в целях снижения сердечно-сосудистой смертности на популяционном уровне.

Цель исследования: определить структуру факторов риска, ассоциированных состояний и эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом в репрезентативной выборке Нижегородской области с 2000 по 2017 годы и исследовать прогноз жизни данной категории больных.

Задачи исследования

1. Определить динамику истинной распространенности и заболеваемости больных ХСН в комбинации с СД или без него за период с 2000 по 2017 годы;
2. Исследовать динамику основных факторов риска и ассоциированных заболеваний у больных ХСН за период с 2000 по 2017 годы;
3. Определить охват терапией и эффективность лечения больных ХСН в зависимости от наличия СД или без него за исследуемый период при различных функциональных классах ХСН.
4. Исследовать уровень общей смертности у больных ХСН и СД в зависимости от наличия сахарного диабета и различных функциональных классов ХСН.

Научная новизна

Впервые в РФ была изучена динамика распространенности и заболеваемости ХСН в зависимости от наличия СД в отдельном субъекте Российской Федерации (Нижегородская область) за период с 2000 по 2017 годы. Впервые в Нижегородской области проведен анализ динамики факторов риска и ассоциированных состояний как этиологических причин формирования ХСН за период 17 лет. Проведен анализ охвата терапией и установлен уровень эффективности лечения больных ХСН и СД в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности за период 17 летнего наблюдения. Установлено, что в течение 17 лет достоверно увеличился охват терапией больных ХСН, но врачами реальной клинической практики используются низкие дозы лекарственных средств (30% - 50% от доз, рекомендованных национальным обществом специалистов по лечению ХСН) и это сопровождается очень низким уровнем контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений. Проанализирована выживаемость больных ХСН в зависимости от функционального класса и наличия СД за период наблюдения и выявлен очень плохой прогноз жизни больных ХСН III-IV ФК NYHA с медианой средней

продолжительности жизни – 4,8 лет, а для пациентов ХСН I-II ФК НУНА – 7,8 лет. За счет неэффективного лечения ХСН и плохого прогноза жизни больных ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области факт наличия СД значимо не повлиял на прогноз больных ХСН.

Теоретическая и практическая значимость:

Установлено, что распространенность и заболеваемость ХСН и СД в популяции Нижегородской области достоверно выросла за 17 лет наблюдения. Более значимо выросла распространенность ХСН III-IV ФК НУНА и СД. Увеличение распространенности ХСН и СД связано с резким увеличением заболеваемости данными заболеваниями. По результатам анализа за 17 летний период наблюдения выявлено изменение структуры этиологических причин формирования ХСН. Данное состояние зависело от значимо выросшей заболеваемости, как ХСН, так и СД. Сохранили свой приоритет в формировании ХСН артериальная гипертония, перенесенный ИМ, наличие стенокардии. За последние годы сахарный диабет и перенесенное НМК стали конкурентами в формировании ХСН. Показано, что за 17 лет значимо увеличился охват терапией основными лекарственными средствами, но сохраняется закономерность низких и средних доз используемых препаратов, что исключает достижение целевых показателей АД и ЧСС. Врачи искусственно заменяют ИАПФ на АРА и в 40% случаев используют нерекомендованные ББ для лечения ХСН. Построенные кривые выживаемости больных ХСН подтверждают плохой прогноз больных ХСН, который зависит от функционального класса и не зависит от наличия СД.

Положения, выносимые на защиту:

1) В Нижегородской области за 17 лет наблюдения за репрезентативной выборкой выявлено достоверное увеличение распространенности ХСН I-IV ФК НУНА с 6,9% до 9,1%, ХСН III-IV ФК НУНА - с 1,2% до 4,8% и СД – с 1,9% до 6,3%. Максимальная распространенность характерна для больных ХСН возрастных групп 69-89 лет. Повозрастная распространенность комбинации ХСН и СД коррелирует с распространенностью самой ХСН. За 17 лет в популяции Нижегородской области статистически значимо увеличилась заболеваемость ХСН и СД.

2) У больных ХСН установлена высокая частота встречаемости факторов риска и ассоциированных заболеваний. В течение 17 лет наблюдения значимыми причинами формирования ХСН остаются: перенесенные ИМ, НМК, ИБС и сахарный диабет. Сахарный диабет оказался конкурирующим в плане формирования ХСН по сравнению с артериальной гипертонией. Ожирение, злоупотребление алкоголем и курение не оказали влияние на формирования ХСН за счет наличия более агрессивных ассоциированных состояний – сердечно-сосудистых заболеваний.

3) В Нижегородской области на фоне высокой приверженности больных лечению эффективность терапии больных ХСН остается на низком уровне. Отсутствие эффективного контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений может быть основой плохого прогноза больных ХСН в Нижегородской области.

Личный вклад автора

Автором лично проанализированы данные литературы по исследуемой проблеме, определены цель, задачи исследования, проведены анализ и точность заполнения карт-вопросников за 2017 год, дообследование в районах области пациентов «неответчиков» и уточнение причин смерти по данным справок ЗАГСа или амбулаторных карт, создание баз данных 2017 года и анализ сформированной базы данных 2000, 2002, 2007 и 2017 годов, проанализированы и сопоставлены с данными литературы результаты анализа репрезентативной выборки, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов

Результаты работы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на конгрессах по сердечной недостаточности (Москва, 2016 - 2017), «Неделя здорового сердца-2017» (Нижний Новгород), «Экстренная кардиология – 2017» (Нижний Новгород), 4-ый Мировой конгресс по Острой сердечной недостаточности (Париж, 2017), на заседании проблемной комиссии по вопросам терапии, кардиологии, эндокринологии, фармакологии и кожных болезней при ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ (Нижний Новгород, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в практической работе городского центра по лечению хронической сердечной недостаточности ГБУЗ городская клиническая больница №38 г. Нижнего Новгорода, терапевтических и кардиологических отделений ФГБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства РФ. Теоретические и практические результаты диссертационной работы включены в педагогический процесс кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 203 источника (51 отечественных, 152 зарубежных). Работа проиллюстрирована 23 таблицами, 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В 1998 в субъекте Российской Федерации (Нижегородская область) была создана репрезентативная выборка для определения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН, сахарного диабета. Повторно исследована данная выборка в 2000, 2002, 2007 и 2017 годах. С помощью пошаговой рандомизации было определено 10 центров (районов) области, в которых методом случайной рандомизацией выбрано лечебное учреждение и

четыре терапевтических участка в нем. Далее методом пошаговой рандомизацией определено в каждом терапевтическом участке 25 квартир (домов), в которых обследованы все члены семьи старше 10-и лет. В исследование включились город Нижний Новгород (2 центра, Автозаводский и Советский районы), город Дзержинск и 7 районов области (Ардатовский, Борский, Выксунский, Краснооктябрьский, Кстовский, Навашинский и Сосновский). В выборку вошло 1000 семей. Анализ выборки по возрасту и полу представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Различия по полу и возрасту респондентов в репрезентативной выборке Нижегородской области

Год	n	М/Ж (%)		Возраст выборки (лет)	Возраст (лет)		Умершие, n
					М	Ж	
2000	2056	42,9	57,1	43,93±19,06	41,18 ±18,26	46,00 ±19,39	78
2002	2031	42,1	57,9	44,85±18,80	42,13 ±18,04	46,83 ±19,10	132
2007	2325	42,3	57,7	46,64±17,63	43,78 ±17,00	48,74 ±17,80	105
2017	2082	44,5	55,5	52,56±17,02	49,45 ±16,31	55,08 ±17,20	648

Карта-вопросник включала в себя дату рождения, пол, адрес, перенесенные заболевания, осложнения (артериальную гипертонию, ИМ, НМК, присутствии стенокардии, перемежающей хромоты и сахарного диабета, пороков сердца, фибрилляции предсердий). Исследователь на момент осмотра фиксировал лекарственные препараты, которые, по мнению больного, были назначены ему для лечения ССЗ или сахарного диабета. Исследователем были указаны торговые названия препаратов, доза, кратность приема.

В карте-опроснике указывались факторы риска (курение, злоупотребление алкоголем и солью, наследственность, уровень физической активности). После опроса проводился клинический осмотр респондента (трехкратное измерение АД и пульса, взвешивание и определение роста). В клиническом состоянии изучались наличие одышки, отеков и слабости, и выраженности симптомов.

На основании полученных данных выставлялся предположительный диагноз ХСН по мягким и жестким критериям. К мягким критериям относились пациенты ХСН I-IV ФК: наличие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), одышки при обычной ходьбе и тяжелее и легкой слабости. К жестким критериям диагноза ХСН III-IV ФК относились пациенты с наличием ССЗ, одышки при медленной ходьбе и тяжелее, тахикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС)>80 уд/мин), отеков любой выраженности и слабости любой интенсивности. Для подтверждения диагноза ХСН был проведен госпитальный этап исследования в 2005 году. Для пациентов с ХСН I-IV ФК определен индекс 0,82 для подтверждения истинной распространенности ХСН в репрезентативной выборке, а для пациентов ХСН III-IV ФК индекс составил 0,94.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ STATISTICA 7.0. Для определения достоверности различий между группами использовались критерии Стьюдента, дисперсионный анализ ANOVA (в случае параметрического распределения величин), критерий хи-квадрат (при непараметрическом распределении величин) и критерий Манна-Уитни (при

непараметрическом распределении величин и небольших размерах групп). Уровень значимости p был выбран равным 0,05. В работе были проанализированы относительные риски (ОР) формирования ХСН в зависимости от наличия этиологических причин с использованием четырехпольных таблиц. Оценка статистической значимости проводилась с использованием 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Для анализа прогноза были построены кривые Каплана-Мейера выживаемости больных ХСН в зависимости от функционального класса и наличия СД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В репрезентативной выборке Нижегородской области распространенность ХСН I-IV ФК NYHA выросла с 6,9% до 9,1% случаев, $p=0,04$. Распространенность ХСН III-IV ФК NYHA имеет более выраженное увеличение: с 1,2% до 4,8% случаев, $p<0,001$. В возрасте моложе 30-ти лет ХСН I-IV ФК NYHA в репрезентативной выборке отсутствовала. В возрастных группах от 30-и до 59-и распространенность составила 1,5%. Этот показатель увеличился в 3 раза в возрастной группе от 60-и до 79-и лет. Распространенность в группе от 80-ти до 89-ти лет снижалась до 1,5% за исключением 2017 года (показатель достиг 3,1%, что в 2 раза выше по сравнению с 2002 годом и в 3 раза - с 2007 годом). Возрастная группа от 80-и до 100-а имеет распространенность ХСН I-IV ФК NYHA 0,2%, что связано с фактором дожития.

Анализ по возрастной распространенности в популяции ХСН III – IV ФК NYHA показал, что доля таких пациентов не превышает 1,5% в любой возрастной группе. Основная масса таких больных относится к возрастной группе от 60-и до 89-и лет. Отмечается непрерывный рост распространенности ХСН III – IV ФК NYHA в возрастной группе от 80-и до 89-и лет с 0,2% в 2002 году до 1,5% в 2017 году. Гендерные различия по возрасту и распространенности ХСН представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Гендерные различия распространенности ХСН и среднего возраста в репрезентативной выборке Нижегородской области

год	Средний возраст (лет) ХСН I-IV ФК		p	*ХСН I-IV ФК м/ж (%)	Средний возраст (лет) ХСН III-IV ФК		p	*ХСН III-IV ФК м/ж (%)
	М	Ж			М	Ж		
2000	68,6±11,4	69,7±9,7	0,46	5,7%/12,5%	72,3±18,2	69,6±8,7	0,65	0,3%/1,7%
2002	67,9±11,5	71,3±9,2	0,037	5,1%/13,6%	70,2±11,9	71,3±8,4	0,7	0,6%/1,8%
2007	71,4±10,7	72,7±9,99	0,54	3,4%/10,9%	71,8±11,5	72,97±9,5	0,73	0,5%/1,8%
2017	70,1±10,3	73,9±12,5	0,1	6,9%/14,6%	67,8±11,1	72,2±13,6	0,2	1,5%/3,5%

*Распространенность ХСН в зависимости от пола; м - мужчины; ж - женщины

Распределение больных ХСН по возрасту имеет одну и ту же закономерность: в возрасте до 30-и лет пациентов с ХСН в популяции не обнаружено во всех эпидемиологических срезах. В возрастной группе с 30-и до 39-и лет ХСН встречалась достаточно редко с небольшими колебаниями. За весь период наблюдения получены различные результаты в возрастной группе от 40-а до 49-и лет: недостоверные колебания показателя от 0,9% до 4,03%. В возрастной

группе от 50-и до 59-ти лет распространенность значимо возросла ($p=0,02$), но колебания в течение 17 лет оказались недостоверными: от 11,7% до 14,5%. С последующей возрастной группой число больных ХСН выросло в 2 раза независимо от эпидемиологического среза ($p=0,0002$) и за период наблюдения колебания распространенности были с 20,2% до 37,4%. В возрастной группе 70-79 лет распространенность ХСН повысилась по сравнению с предыдущей возрастной группой: от 29,1% до 43,6% ($p=0,015$). Распространенность ХСН в возрастных группах старше 80-и лет значимо снижалась ($p=0,008$): в группе 80-89 лет распространенность была равной 10,6% – 19,6%, а минимальный уровень оставался в возрасте старше 90-а лет (0,9% - 1,5%, $p=0,04$). Полученные колебания распространенности ХСН связаны с наблюдением больных в условиях репрезентативной выборки и увеличением продолжительности жизни самой популяции Нижегородской области.

В течение 17 лет наблюдения за выборкой было обнаружено значительное увеличение распространенности СД с 1,9% до 6,3% ($p<0,0001$). СД чаще встречался у женщин (4,3%), чем у мужчин (1,9%). Максимальная распространенность СД выявлена была в возрастных группах от 60-и (1,1% - 3,1%) до 79-и лет (1,2% – 2,6%). Основная часть больных СД достоверно моложе, чем пациенты с ХСН. Распространенность комбинации ХСН и СД растет с 1,4% в 2000 году до 2,3% в 2017 году. Установлено достоверное увеличение заболеваемости, как больных ХСН (с 10,8 на 1000 населения до 16,4 на 1000 населения), так и больных СД (с 3,7 на 1000 населения до 6,6 на 1000 населения). Распространенность различных коморбидных состояний представлено в таблице 3. Выборка больных ХСН была разделена на группы: ХСН I-II ФК NYHA и ХСН III-IV ФК NYHA.

Таблица 3 - Распространенность различных коморбидных состояний среди больных ХСН I-II ФК NYHA в Нижегородской области

	ХСН I-II класс NYHA				ХСН III-IV класс NYHA			
	2000	2002	2007	2017	2000	2002	2007	2017
АГ	94%	98,4%	99,08%	96,2%	97,3%	98,5%	100%	100%
p		0,02	0,63	0,21		0,65	0,37	1,0
Ишемическая болезнь сердца	76,7%	76,0%	75,2%	79,6%	70,2%	79,4%	85,2%	83,9%
p		0,87	0,87	0,53		0,29	0,41	0,85
НМК	10,17%	18,75%	22,9%	21,1%	18,9%	17,6%	25,9%	30,7%
p		0,01	0,38	0,70		0,87	0,26	0,02
Инфаркт миокарда	14,4%	12,5%	13,8%	15,1%	18,9%	19,1%	19,6%	24,3%
p		0,56	0,75	0,63		0,92	0,20	0,051
Сахарный диабет	14,8%	16,1%	13,7%	24,1%	21,6%	19,1%	25,9%	21,4%
p		0,7	0,6	0,1		0,75	0,36	0,57
Атеросклероз периферических артерий	15,7%	16,1%	8,2%	12,9%	13,5%	13,2%	11,1%	12,5%
p		0,89	0,052	0,34		0,96	0,72	0,82
Пороки сердца	0%	0,5%	0,9%	1,9%	0%	4,4%	5,5%	5,3%
p		0,26	0,68	0,61		0,19	0,77	0,96
Число пациентов:	236 чел	192 чел	109 чел	54 чел	37 чел	68 чел	54 чел	56 чел

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) независимо от ФК ХСН оказались основными причинами формирования ХСН. Обращает на себя внимание, что в 100% случаев АГ диагностировалась при ХСН III-IV ФК NYHA. На втором месте по частоте причин формирования ХСН является ИБС.

На третьем месте по уровню распространенности этиологической причины формирования ХСН I-II ФК находится СД. Распространенность СД выросла среди больных ХСН I-II ФК с 14,8% (2000 год) до 24,1% (2017 год). Перенесенные НМК и ИМ являются конкурирующими этиологическими причинами формирования ХСН низких функциональных классов. Распространенность атеросклероза периферических артерий и пороков сердца значимо более низкая, чем других этиологических причин, вероятно, за счет неготовности врачей реальной клинической практики проводить диагностику этих состояний.

Для больных ХСН III-IV ФК на третьем и четвертом местах по распространенности этиологических причин являются перенесенное НМК и инфаркт миокарда. В 2017 году 30,7% больных ХСН I-II ФК имели перенесенное НМК и 24,3% - перенесенный ИМ. Распространенность перенесенного НМК из года в год росла с достижением достоверности с 2007 по 2017 год ($p=0,02$). Перенесенный ИМ из года в год увеличивает свою весомость в плане формирования ХСН III-IV с близким к достоверности, $p=0,051$. Данная динамика говорит о лучшей выживаемости пациентов после перенесенных сосудистых катастроф, что становится триггером ХСН.

Присутствие сахарного диабета у больных ХСН III-IV ФК находилось в пределах от 21,6% (2000 год) до 21,4% (2017 год). Распространенность атеросклероза периферических сосудов не имеет различий среди больных низких и высоких ФК. Другая закономерность выявлена в распространенности пороков сердца. В 5 раз чаще встречаются пороки сердца при высоких классах ХСН за счет значимого увеличения атеросклеротических поражений (5,5% - 5,3% против 0,9% - 1,9%). Сравнительный анализ этиологических причин формирования ХСН в зависимости от ФК показал, что пациенты с ХСН III-IV ФК имели более частое присутствие основных этиологических причин по сравнению с ХСН I-II ФК.

В течение 17 лет относительные риски формирования ХСН, как при АГ, так и при ИБС снижаются, что связано с большим охватом терапией больных данных заболеваний и снижению весомости в отношении формирования ХСН (таблица 4).

Относительные риски формирования ХСН при наличии ИМ в течение всего периода 17 лет наблюдения оказались самыми высокими и не меняли свою весомость. Сахарный диабет оказался конкурентом по ОР артериальной гипертензии. Относительный риск формирования ХСН при наличии СД находился в диапазоне от 3,2 до 7,5, что в два раза выше по сравнению с ОР при АГ как этиологической причины и сопоставим с ОР наличия ИБС.

Таблица 4 - Относительные риски развития сердечной недостаточности в зависимости от факторов риска и ассоциированных состояний

	2000			2002			2007			2017		
	ОР	ДИ мин.	ДИ макс	ОР	ДИ мин.	ДИ макс	ОР	ДИ мин.	ДИ макс	ОР	ДИ мин.	ДИ макс
ИБС	6,7	6,0	7,6	6,4	5,7	7,3	6,1	5,3	7,0	4,5	3,9	5,3
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001		
АГ	2,5	2,4	2,7	2,2	2,1	2,3	2,0	1,9	2,1	1,7	1,6	1,8
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001		
СД	7,5	5,2	10,9	6,5	4,6	9,4	5,7	3,8	8,5	3,2	2,1	4,9
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001		
ИМ	10,0	6,9	15,9	9,4	6,1	14,4	10,9	7,0	17,2	10,	7,8	17,9
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001		
НМК	7,1	4,6	11,0	9,5	6,6	13,8	11,3	7,6	16,9	4,9	2,5	9,7
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001		
Ожирение	1,3	0,9	1,7	1,2	0,8	1,6	1,3	0,9	2,0	1,1	0,7	1,7
p	0,15			0,36			0,16			0,79		
Алкоголь	0,5	0,4	0,7	0,5	0,4	0,6	0,4	0,2	0,5	0,7	0,5	0,97
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			0,03		
Курение	0,6	0,4	0,7	0,4	0,2	0,5	0,2	0,1	0,4	0,6	0,3	0,9
p	P<0,0001			P<0,0001			P<0,0001			0,02		

Относительные риски формирования ХСН за счет перенесенного НМК оказались также весомыми, но несколько ниже по сравнению с наличием перенесенного ИМ.

Ожирение обсуждается как отдельный фактор риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В репрезентативной выборке Нижегородской области распространенность ожирения растет значимо, и за 17 лет наблюдения увеличилась почти в два раза (в 2000 году 10,4% и 2017 году 19,3%, $p<0,001$). Распространенность ожирения параллельно увеличивалась среди больных, имеющих ХСН, с 13,2% (2000 г) до 20,6% (2017 г). Относительные риски ожирения как причины формирования ХСН ни в одном срезе не оказались достоверными.

Отдельно была проанализирована распространенность ожирения в репрезентативной выборке в зависимости от различных показателей индекса массы тела (ИМТ) с шагом в один ИМТ, как среди больных ХСН, так и среди респондентов без ХСН (рисунок 1). Больные ХСН, имеющие ИМТ, как ниже 20 кг/м², так и выше 38 кг/м² в репрезентативной выборке отсутствовали. Респонденты без ХСН с таким ИМТ составили выборку 3,5%. В зоне избыточной массы тела и ожирения первой степени пациенты с ХСН превалировали против респондентов без ХСН. Отсутствие больных ХСН с низким ИМТ и ожирением второй и третьей степенями указывает на факт, что формирование кахексии или высоких степеней ожирения является отдельным фактором риска смертельного исхода для ХСН.

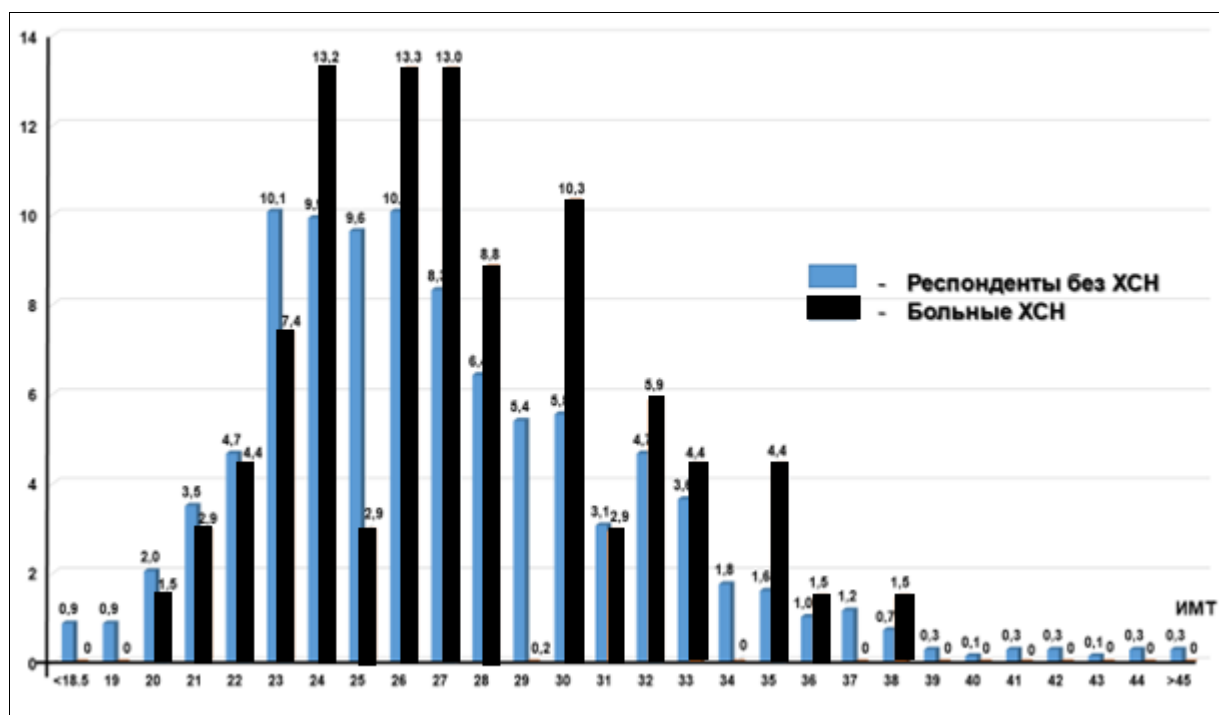


Рисунок 1 - Распространенность показателей индекса массы тела среди больных ХСН и респондентов без ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области

Количество респондентов без ХСН, злоупотребляющих алкоголем, находилось в диапазоне от 51,0% (2000 год) до 41,3% (2017 год). Отмечается положительная тенденция к снижению числа респондентов, злоупотребляющих алкоголем. За период наблюдения данный показатель среди больных ХСН оставался высоким от 15,3% до 30,0%. Злоупотребление алкоголем не повлияло на формирование ХСН. Вероятно, наличие ХСН приводит у больных к значимому снижению употребления алкоголя, за счет чего относительный риск формирования ХСН оставался достоверно ниже по сравнению с выборкой респондентов, не имеющих ХСН ($p=0,03$). Отмечается две тенденции в отношении злоупотребления алкоголем: среди здоровых лиц число злоупотребляющих алкоголем снижается, но среди больных ХСН данный показатель остается высоким (каждый третий пациент с ХСН злоупотребляет алкогольными напитками в 2017 году).

Курение считается значимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений и смертности от заболеваний кровообращения. Среди респондентов без ХСН распространенность курения была высокой от 27,5% до 28,1% (2002 и 2007 годы). За последние 10 лет отмечается незначительное снижение числа курящих среди респондентов в выборке Нижегородской области до 21,1%. Среди больных ХСН распространенность курения достоверно ниже и составила в среднем от 5,5% до 15,4% (2007 и 2000 годы). Число курящих больных ХСН достоверно ниже по сравнению с респондентами без ХСН. Во всех эпидемиологических срезах относительные риски формирования ХСН от фактора риска курения оказались ниже по

сравнению с выборками респондентов без ХСН, при этом, уровень достоверности к 2017 году падает до $p=0,02$.

Гендерные различия указывают, что мужчины во всех срезах достоверно чаще курят, чем женщины независимо от эпидемиологического среза или наличия ХСН. Количество курящих мужчин сохранялась в пределах 86,6% и 86% в 2000 и 2002 году соответственно.

Таким образом, АГ и ИБС остаются основными этиологическими причинами формирования ХСН, но в последнее время СД становится наиболее агрессивным фактором, особенно, при формировании ХСН I-II ФК. В последнее время перенесенные ИМ и НМК предопределяют формирование ХСН III-IV ФК.

Нами была проанализирована терапия у больных ХСН в зависимости от ФК. Один из важных показателей является охват терапией: сколько больных с данным диагнозом имеют фармакологическое лечение. В 2000 году охват терапией составил 73,7%. В 2002 количество леченых больных выросло на 18% ($p=0,14$), а в 2007 году количество леченных больных выросло до 96,5% ($p_{2000-2007}=0,08$, $p_{2002-2007}=0,7$), а в 2017 году – 97,7% пациентов.

В 2000 году 24,7% больных принимали препараты из группы иАПФ, через 2 года применение иАПФ удвоилось и достигло 52,8% ($p=0,002$) и 66,9% ($p=0,3$) в 2007 году, а в 2017 году – их число снизилось до 65,2% за счет применения АРА (20,5%). Количество больных, принимающих блокаторы РААС, оказалось 85,7%. Основное место в терапии ХСН из ИАПФ занимает эналаприл с медианой доз 20 мг/сутки, каптоприл значимо снижается в течение всего периода наблюдения (таблица 5). Лизиноприл и Периндоприл формируют рынок 30,9% в 2017 году. Обращает на себя внимание, что принимаются все ИАПФ в дозах равных 30% - 50% от должной.

Таблица 5 - Частота применения и дозы ингибиторов АПФ у больных ХСН I-IV ФК НУНА с 2000 по 2017 год в репрезентативной выборке Нижегородской области

ХСН I-IV ФК									
2000					2002				
МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)	МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)
Каптоприл	81,6%	37,5	100	50	Эналаприл	56,9%	10	20	20
Эналаприл	18,4%	10	20	20	Каптоприл	39,8%	25	75	50
					Периндоприл	2,4%	-	-	4
					Лизиноприл	0,8%	-	-	10
2007					2017				
МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)	МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)
Эналаприл	48,0%	10	20	20	Эналаприл	56,4%	10	20	20
Каптоприл	23,2%	50	75	50	Лизиноприл	16,0%	15	20	20
Периндоприл	16,0%	4	8	4	Периндоприл	14,9%	5	5	5
Лизиноприл	6,4%	10	20	20	Каптоприл	11,7%	37,5	75	50
Фозиноприл	5,6%	15	40	20	Фозиноприл	1,1%	-	-	20
Спирраприл	0,8%	-	-	6	Спирраприл	0%	-	-	-

Несмотря на то, что ББ являются основными препаратами лечения ХСН, только 14,1% больных ХСН принимали ББ в 2000 году. Через 2 года отмечено недостоверное увеличение частоты применения ББ ($p=0,1$) на 12,1%. В 2007 году принимали ББ 34,2% пациентов ($p=0,2$), а в 2017 - только 48,5% больных имели ББ в структуре терапии для лечения ХСН.

В 2000 и 2002 годах использовалось в основном только три ББ (таблица 6). За 17 лет прием атенолола достоверно снизился до 1,5% (2017 год), хотя до 2002 года этот препарат был лидирующим. Рекомендованные ББ появились только в 2007 году, хотя к этому году прошло два национальных пересмотра по лечению больных ХСН. В 2017 году только бисопролол (56,9%) и метопролол сукцинат (3,1%) применяются для лечения ХСН. Из списка используемых лекарственных средств исчезли карведилол и небиволол. 40% пациентов принимают нерекондованные ББ для лечения ХСН. Медиана доз ББ оставалась в зоне 30% - 50% от должной и за 17 лет никак не изменилась.

Таблица 6 - Частота применения и дозы бета-блокаторов у больных ХСН I-IV ФК НУНА с 2000 по 2017 год в репрезентативной выборке Нижегородской области

ХСН I-IV ФК									
2000					2002				
МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)	МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)
Атенолол	82,1%	50	100	50	Атенолол	53,6%	50	100	50
Мет. тартрат	14,3%	50	100	75	Мет. тартрат	39,3%	50	100	50
Пропранолол	3,6%	-	-	40	Пропранолол	7,1%	37,5	75	50
2007					2017				
МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)	МНН	%	Q1 (мг)	Q3 (мг)	Медиана (мг)
Мет. тартрат	57,4%	50	100	50	Бисопролол	56,9%	0,71	5	5
Бисопролол	21,3%	2,5	5	5	Мет. тартрат	36,9%	25	50	50
Атенолол	14,8%	50	100	100	Мет. сукцинат	3,1%	7,4	50	50
Пропранолол	3,3%	-	-	40	Атенолол	1,5%	-	-	100
Карведилол	1,6%	-	-	25	Пропранолол	1,5%	-	-	10
Небиволол	1,6%	-	-	5					

В 2002 году спиронолактон был единственным представителем из группы АМКР, и частота его назначения была очень скромной - 1,9%. Низкая частота применения АМКР сохранилась спустя 5 лет (4,7%). В 2017 году препараты группы АМКР стали применяться в два раза чаще - 10,6%, но мы считаем, что этот показатель слишком низкий. Спиринолактон оставался единственным представителем группы АМКР с медианой дозы 50 мг/сутки.

Увеличение частоты применения блокаторов РААС до 85,5% в 2017 году выросло только за счет использования сартанов ($p_{07-17}=0,004$). Медиана доз лозартана составила 50 мг/сутки, что является 50% от должного, а валсартан имел медиану доз 80 мг/сутки, что составляет 25% от должной рекомендованной дозы. На примере сартанов видно, что врачи не готовы титровать лекарственные средства, и первичная назначенная доза составляет постоянство терапии.

Динамика применения ИАПФ представлена в рисунке 2. Из рисунка видно, что в реальной клинической практике врач выбирает в основном один из представителей данной группы, остальные лекарственные средства чаще всего используются очень редко и частота их использования не превышает 10% - 15% в популяции больных ХСН.

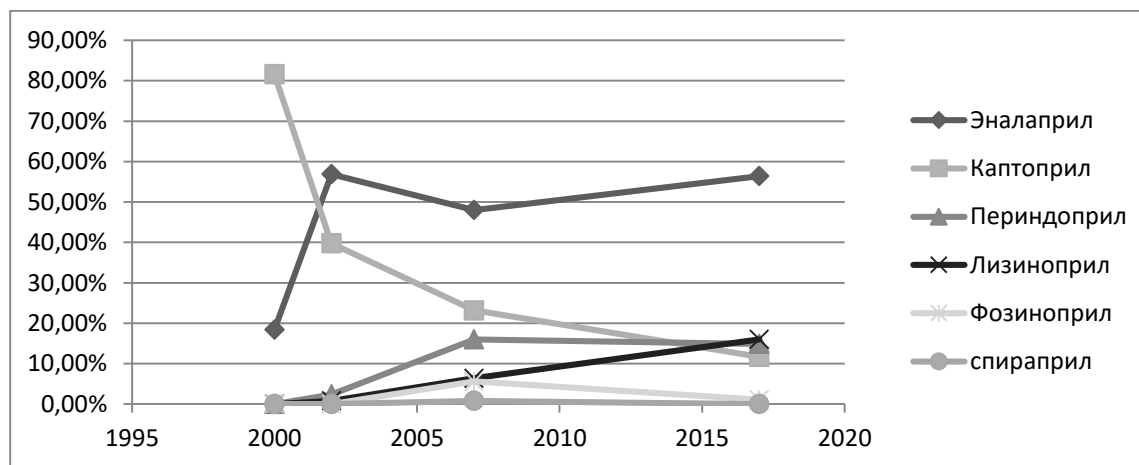


Рисунок 2 - Динамика применения различных представителей ИАПФ в популяции больных ХСН в Нижегородской области с 2000 по 2017 годы

Если в 2000 году в основном применялся каптоприл, то с 2002 года основным препаратом лечения ХСН из группы ИАПФ становится эналаприл с минимальными изменениями в течение последних 15-и лет. Такая же закономерность выявлена среди представителей группы ББ (рисунок 3). Бисопролол применялся в крупных городах, а метопролол – в сельской местности.

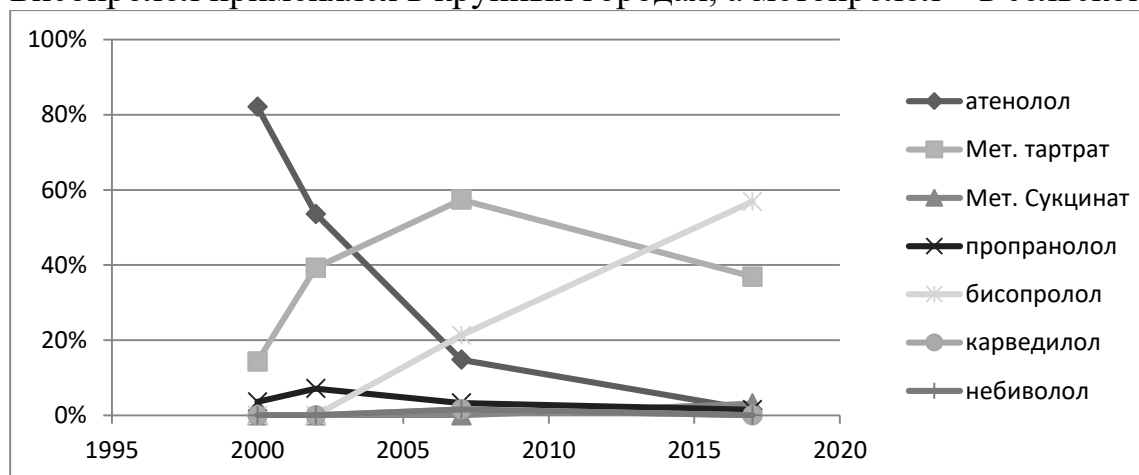


Рисунок 3 - Динамика применения различных представителей бета-блокаторов в популяции больных ХСН в Нижегородской области с 2000 по 2017 годы

В 2000 году комбинация ИАПФ и ББ принималась только среди 7,6% больных. Комбинация двух основных лекарственных средств для лечения ХСН была выявлена среди 14,0% больных в 2002 году, а прием третьего препарата (спиронолактона) резко уменьшило данную группу больных до 0,9%. Комбинированная терапия блокатора РААС и ББ в 2007 году выявлена среди

23,8% больных ХСН. Установлена нереконмендованная комбинация ИАПФ и АРА среди 0,6% пациентов. Тройная комбинация сохранялась на минимальном уровне - 0,6%. В 2017 комбинация блокаторов РААС и ББ выявлена у 32,6% пациентов. Частота трёхкомпонентной терапии оставалась очень низкой – 6,2% случаев. В 2017 году происходит искусственная замена ИАПФ на препараты АРА.

Назначение одного препарата из списка основных лекарственных средств остается основной стратегией лечения больных ХСН в течение всего периода наблюдения.

Среди больных высоких ФК ХСН III-IV ФК NYHA в 2000 году чаще всего использовались препараты из группы ИАПФ (36,4%). Через два года только 56,1% пациентов принимало ИАПФ. В 2007 году отмечено увеличение применения ИАПФ на 13,2% (69,3%, $p_{02-07}=0,6$). В 2017 году ИАПФ использовались на 7% реже по сравнению с 2007 годом. Охват терапией ИАПФ составил 62,3%.

Снижение приема ИАПФ произошло за счет более частого применения сартанов, которые выросли за 10 лет в десять раз (25,0%). Охват терапией больных ХСН III-IV ФК NYHA составила 87,3%.

Динамика применения различных представителей ИАПФ среди больных ХСН III-IV ФК NYHA оказалась идентичной показателям динамики у пациентов с ХСН I-IV ФК NYHA. Дозы ИАПФ за 17 лет не претерпели изменений, и медиана доз только периндоприла составила 60% от должного, остальные ИАПФ применялись пациентами в дозах 30% - 40% от рекомендованных национальным обществом специалистов по лечению сердечной недостаточностью. Установлено, что при увеличении применения блокаторов РААС отмечается снижение медианы доз всех используемых лекарственных средств. Мы подтвердили «механический» подход к лечению больных ХСН, особенно, среди пациентов высоких функциональных классов, когда врач, используя ту или иную группу лекарственных средств, назначает минимальные дозы препаратов и не проводит титрацию лекарственных средств.

В 2000 году 15,9% пациентов принимали какое-либо лекарственное средство из группы ББ. Через 2 года частота использования ББ снизилась до 14,6%. В обоих эпидемиологических срезах больными применялись в 100% случаев нереконмендованные ББ. В 2007 году выявлено двойное увеличение использования медикаментов данной группы (31,7%, $p_{02-07}=0,1$). Основным ББ в 2007 году оставался метопролол тартрат с частотой применения 61,5%, $p_{02-07}=0,5$. Впервые за семь лет исследования бисопролол появился в структуре лечения больных ХСН III-IV ФК (30,8%). Охват терапией ББ в 2017 году достиг 50,0%. Среди больных получавших ББ 50% принимали бисопролол в медиане доз 5 мг/сутки, вторая половина принимала метопролол тартрат в медиане доз 25% от рекомендованных инструкцией.

До 2007 года препараты АМКР не использовались в лечении ХСН высоких ФК. В эпидемиологическом срезе 2007 года каждый десятый больной ХСН III-IV ФК принимал спиронолактон (9,8%), а в 2017 году количество больных увеличилось в два раза (22,7%, $p_{07-17}=0,15$).

В 2000 году больные ХСН любого ФК монотерапию ИАПФ или ББ применяли в 17,2% и 6,6% случаев соответственно. Комбинированная терапия выявлена всего лишь у 7,6% пациентов. В 2002 году монотерапия в виде ИАПФ или ББ присутствовала у 36,9% и 11,2% больных соответственно. Комбинированная терапия применялась у 14,0% больных. В 2007 году больше половины больных лечились одним препаратом: 40,1% получали ИАПФ, 9,9% - ББ и 1,2% - АМКР. Комбинированная терапия ББ и ИАПФ была самой распространенной (23,8%). В единичных случаях были выявлены комбинации из ББ и АМКР (1,2%) или ИАПФ и АМКР (1,7%). В 2007 появилась комбинация ИАПФ и сартан (0,6%). В 2017 году монотерапию больные ХСН принимали в виде ИАПФ среди 28,0% пациентов, ББ – 3,8%, АРА – 6,8%, АМКР – 0%. Комбинированная терапия ИАПФ и ББ использовалась 26,5% пациентами или АРА и ББ 6,1%. Трехкомпонентные комбинации представлены ИАПФ, ББ и АМКР (3,0%), или ИАПФ и АРА и ББ (4,5%). Были обнаружены нерациональные комбинации в виде ИАПФ и АРА, два ИАПФ или два сартана.

Все больные ХСН были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ББ в терапии (таблица 7). В 2000 году 89,4% больных, нелеченых ББ, имели ЧСС ≥ 70 уд/мин. Среди принимающих ББ, только 10,7% пациентов имели ЧСС с целевыми значениями < 70 уд/мин. Данная группа больных ХСН составила всего 1,5% среди всей популяции больных ХСН Нижегородской области. Таким образом, эффективность контроля ЧСС среди больных ХСН практически отсутствовала. Учитывая, что среди леченых ББ больных ХСН, только каждый десятый достиг целевого уровня пульса, а основная часть больных принимает ББ в дозах в 2 – 3 раза меньше рекомендованных, то можно утверждать, что врачи не используют тактику титрации ББ при лечении больных ХСН. Это подтверждается анализом средней ЧСС среди больных ХСН, не принимающих ББ, которая была равна $77,7 \pm 6,9$ уд/мин по сравнению с группой больных, принимающих ББ ($80,2 \pm 10,3$ уд/мин), $p=0,2$.

В 2002 году количество больных, принимающих ББ и достигших ЧСС < 70 уд/мин, достигло 14,3%. Среди всей выборки больных ХСН этот показатель оказался равный 3,7%. В подгруппе, не принимающих ББ, находилось в целевом диапазоне только 18,4% больных, что было связано с приемом хрононегативных антагонистов кальция. Расчет средней ЧСС в подгруппе, имеющей в терапии ББ, составила $77,5 \pm 11,1$ уд/мин, а в подгруппе без ББ - $75,6 \pm 9,1$ уд/мин ($p=0,2$). Как и в 2000 году, в 2002 году контроль ЧСС среди принимающих ББ был достигнут не рекомендованными лекарственными средствами.

В 2007 году контроль ЧСС был получен у 18,0% больных, получающих ББ и у 8,1% без ББ. Средний пульс в подгруппе с наличием ББ в терапии составил $76,6 \pm 8,9$ уд/мин, а в подгруппе без ББ ЧСС оказалась равной $79 \pm 8,5$ уд/мин. Впервые за семь лет наблюдения ЧСС в подгруппе больных ХСН, принимающих ББ, оказалась недостоверно, но ниже по сравнению с группой больных ХСН, не принимающих ББ. Среди больных ХСН, леченные ББ и достигнувшие ЧСС < 70 уд/мин, только 27,3% лечились рекомендованными ББ.

Таблица 7 - Эффективность контроля гемодинамических показателей у больных ХСН с 2000 по 2017 год в репрезентативной выборке Нижегородской области

	2000 год		2002 год		2007 год		2017 год	
	ББ есть	ББ нет	ББ есть	ББ нет	ББ есть	ББ нет	ББ есть	ББ нет
ЧСС<70 уд/мин	10,7%	10,6%	14,3%	18,4%	18,0%	8,1%	7,3%	7,6%
ЧСС уд/мин	80,2±10,3	77,7±6,9 p=0,3	77,5±11,1	75,6±9,1 p=0,2	76,6±8,9	79,0±8,5 p=0,4	79,4±6,7	80,0±8,5 p=0,1
	ГТ есть	ГТ нет	ГТ есть	ГТ нет	ГТ есть	ГТ нет	ГТ есть	ГТ нет
АД<140 мм рт.ст.	9,7%	12,5% p=0,4	19,5%	6,6% p=0,004	5,8%	6,4% p=0,6	4,5%	4,5% p=0,95

ББ – бета-блокаторы, ГТ – гипотензивная терапия

В 2017 году целевой контроль ЧСС в группе, принимающих ББ, достигнут был в 7,3% случаев. Группа больных ХСН, не имеющих в терапии ББ, имела целевую ЧСС среди 7,6% пациентов. Изучая назначенные ББ среди больных с контролируемым пульсом, количество пациентов, леченных рекомендованными ББ, составил 59,6% (p=0,004). Средняя ЧСС в группе, принимающих ББ, составила 79,4±6,7 уд/мин, и в группе, не имеющих ББ - 80,0±8,5 уд/мин (p=0,1).

Достижение целевого артериального давления (уровень САД был <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.) осуществлялся с помощью основных лекарственных средств лечение ХСН (ИАПФ или АРА и ББ) и других гипотензивных лекарственных групп (таблица 7). Нами были разделены больные ХСН на 2 подгруппы в зависимости от наличия терапии для снижения АД.

В 2000 году в группе больных ХСН с целевым уровнем АД, не принимающих ни одного гипотензивного средства, оказалось 12,5% пациентов, а среди, принимающих любое гипотензивное средство, оказалось всего 9,7% пациентов (p=0,4). В 2002 году аналогичные показатели распределились 19,5% и 6,6% случаев соответственно (p=0,004). В 2007 году больные ХСН имели АД<140/90 мм рт.ст. и не принимали гипотензивные средства в 6,4% случаев, а среди леченных больных - 5,8% (p=0,6). В 2017 году число пациентов, достигших целевой уровень АД, оказалось равным 4,5% независимо от тактики гипотензивной терапии (p=0,95).

Тактические подходы к контролю АД, так же, как и контроль ЧСС оказались в течение всего периода наблюдения за выборкой больных ХСН неэффективными. Хотя количество леченых больных ХСН базисными лекарственными средствами (блокаторы РААС и ББ) за весь период увеличилось в 3 раза со статистически значимыми различиями между эпидемиологическими срезами 2000 и 2017 годов (p<0,0001), мы не получили достоверного увеличения уровня эффективности контроля гемодинамических показателей среди больных ХСН.

Для того, чтобы определить эффективность лечения у больных ХСН, имеющих СД, мы изучали структуру лекарственной терапии, влияющей на контроль гемодинамических показателей (ЧСС и АД). Во всех четырех срезах больные ХСН и СД были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия ББ

в терапии. В 2000 году ЧСС<70 уд/мин не было обнаружено ни у одного пациента, которые принимали ББ, а в группе без ББ было 17,6% больных за счет использования хрононегативных антагонистов кальция. Ни один пациент из списка, принимающих ББ, не имел в структуре лечения ни одного рекомендованного ББ.

Таблица 8 - Эффективность контроля гемодинамических показателей среди больных ХСН и сахарного диабета с 2000 по 2017 год в репрезентативной выборке Нижегородской области

	2000 год		2002 год		2007 год		2017 год	
	ББ есть	ББ нет	ББ есть	ББ нет	ББ есть	ББ нет	ББ есть	ББ нет
ЧСС<70 уд/мин	0%	17,6% p=NA	0%	12,5% p=NA	6,2%	13,3% p=0,9	18,6%	10,1% p=0,7
	ГТ есть	ГТ нет	ГТ есть	ГТ нет	ГТ есть	ГТ нет	ГТ есть	ГТ нет
АД<140 мм рт.ст.	10,5%	5,3% p=0,3	8,7%	4,3%	4,6%	8,3%	9,1%	8,6%

ББ – бета-блокаторы, ГТ – гипотензивная терапия, NA – невозможно определить

Такая же тенденция сохраняется в выборке 2002 года. В подгруппе пациентов ХСН и СД, принимающих ББ, контроль ЧСС отсутствовал у 100% больных. В подгруппе больных ХСН и СД, у которых не было в терапии ББ, ЧСС<70 уд/мин было выявлено у 12,5% исследуемых ($p_{00-02}=0,7$). Как и в предыдущим срезе все больные принимали нереконмендованные ББ.

В 2007 году в терапии ХСН использовались, в основном, бисопролол, карведилол и метопролол тартрат. В группе принимающих ББ контроль целевой ЧСС был достигнут у 6,2% пациентов. Два человека из трех принимали рекомендованные ББ. В подгруппе без лечения ББ 13,3% больных имели пульс в рекомендованным диапазоне ($p_{02-07}=0,9$).

В 2017 году больные ХСН и СД, которые использовали ББ, имели ЧСС<70 уд/мин у 18,6% пациентов. Основным ББ в терапии больных ХСН и СД становится бисопролол с частотой применения 82,6%. В подгруппе больных ХСН и СД, которые не принимают ББ, число пациентов, контролирующих ЧСС<70 уд/мин, оказалось 10,1% ($p_{07-17}=0,7$). Таким образом пациенты с ХСН и СД имеют в терапии чаще рекомендованные ББ по сравнению с группой больных ХСН без СД, но уровень эффективности контроля ЧСС остается низким. Средняя ЧСС в группах больных ХСН и СД в зависимости от наличия ББ имеет аналогичную закономерность, как и в группах пациентов с ХСН без СД.

Параллельно в группе больных ХСН и СД была проанализирована эффективность контроля АД (таблица 8). Хотя охват гипотензивной терапией за 17 лет значимо увеличился, но количество больных ХСН и СД за 17 лет, контролирующих уровень АД<140/90 мм рт.ст., достоверно не изменился. За 17 лет число пациентов с ХСН и СД не принимающих гипотензивную терапию и имеющих низкие уровни АД было в 2000 году 5,3%, в 2002 году – 4,3%, в 2007 году – 8,3% и в 2017 году - 8,6%. Мы отметили, что количество пациентов, не

принимающих ни одного гипотензивного средства, включая блокаторы РААС или ББ, из года в год увеличивается. Этот факт связан с утяжелением течения ХСН и увеличение числа пациентов, имеющих низкие цифры АД. Врачи не готовы назначать данной когорте блокаторы РААС и ББ. Среди принимающих гипотензивные средства в 2000 году было 10,5%, контролирующих АД в целевом диапазоне. Таковых пациентов было в 2002 году 8,7%, в 2007 - 4,6%, а в 2017 году - 9,1%. Эффективность контроля АД остается в течение 17 лет низкой как среди больных ХСН и СД, так и среди больных ХСН.

Был проведен анализ общей смертности за 17 лет в репрезентативной выборке, которая была разделена на четыре подгруппы: выборка, не имеющая в анамнезе ни одного ССЗ; вторая выборка – с наличием ССЗ, третья – пациенты с I-II ФК NYHA и четвертая - пациенты с ХСН III-IV ФК NYHA.

За 17 лет наблюдения, показатель общей смертности среди респондентов без ССЗ составил 9,4%; при наличии любого ССЗ без ХСН прогноз жизни больных ухудшается в 4 раза (38,3%). Самый неблагоприятный прогноз ассоциирован с наличием ХСН: 61,1% больных I-II ФК NYHA за 17 лет умерло, а среди больных ХСН III-IV ФК - 100%.

В группе ХСН I-II ФК NYHA годовая смертность составила 4,1%, медиана дожития 7,8 лет ($Q_1=4,6$; $Q_2=11,7$ лет), а среди больных высоких ФК годовая смертность составила 9,9% с медианой дожития 4,8 лет ($Q_1=2,5$; $Q_2=5,8$ лет). Максимальное количество лет составляет 10,1 лет (рисунок 4).

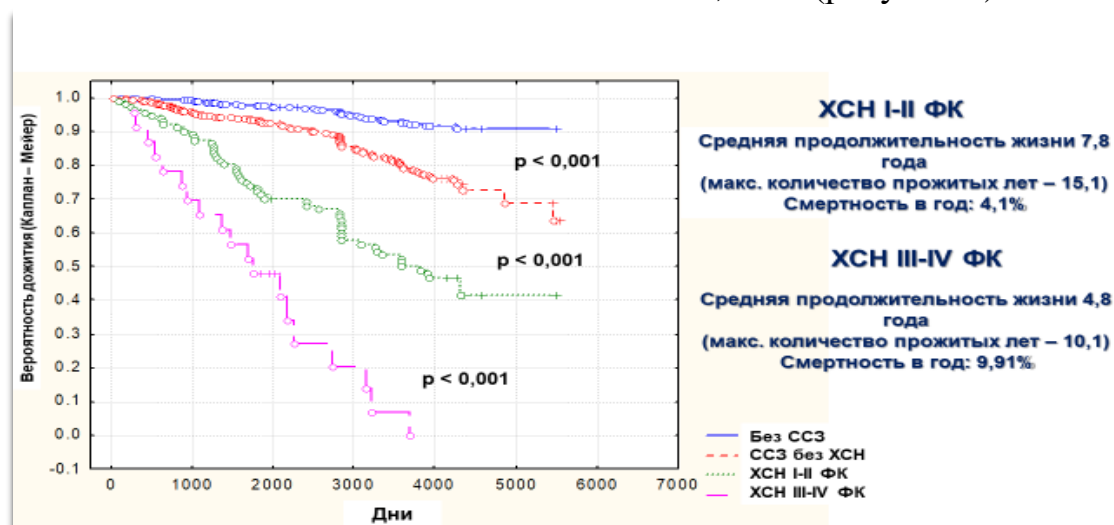


Рисунок 4 - Кривые дожития среди больных ХСН, респондентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых респондентов в репрезентативной выборке Нижегородской области за 17 лет наблюдения

Нами проанализирована общая смертность среди больных ХСН в зависимости от наличия СД. Оказалось, что в течение 17 лет СД достоверно не ухудшал прогноз больных, имеющих комбинацию ХСН и СД (рисунок 5). Смертность больных ХСН составила 4,8%, а наличие сахарного диабета и ХСН – 4,9% ($p=0,06$). Вероятно, низкая эффективность лечения ХСН, отсутствие контроля гемодинамических показателей является основной стратификационной причиной смертельного исхода данной категории пациентов.

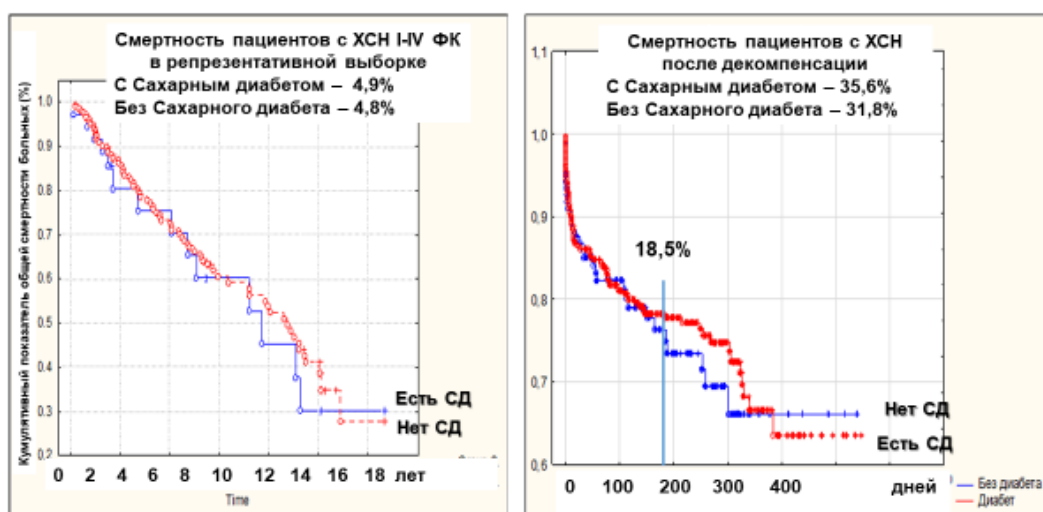


Рисунок 5 - Выживаемость больных ХСН в зависимости от наличия сахарного диабета в Нижегородской области в течение 17 лет наблюдения

При наличии СД у больных, имеющих декомпенсацию ХСН, риски общей смертности повышались незначительно против декомпенсированных больных ХСН без СД (35,6% против 31,8%, $p=0,08$). Соотношение рисков общей смертности увеличилось в 5,9 раз у больных с декомпенсацией ХСН и СД по сравнению со стабильными больными ХСН и СД. Эти результаты показывают, что декомпенсация ХСН настолько значимо ухудшает прогноз, что наличие СД не меняет ситуацию с выживаемостью больных ХСН.

Таким образом, за 17 лет распространенность ХСН и СД достоверно увеличились. Это связано с увеличением распространенности ассоциированных состояний и их весомости в формировании ХСН. Нами не было обнаружено влияние на формирование и ухудшение течения ХСН со стороны факторов риска (ожирения, злоупотребления алкоголем и курение). Вероятно, наличие коморбидных состояний не позволяет выделить добавочный риск данных факторов в плане формирования ХСН. Нами было показано, что за 17 лет в лечении основными лекарственными средствами произошли значимые изменения: увеличился охват терапией, чаще стали использовать рекомендованные лекарственные средства. Сохраняется высокий уровень полипрагмазии, но дозы применяемых основных лекарственных средств за 17 лет значимо не увеличились и остаются в зоне 30%-50% от должной дозы, сохраняется низкий уровень комбинированной терапии. Все это влечет за собою низкий уровень эффективного контроля за гемодинамическими показателями и очень высокий уровень общей смертности.

Выводы

1. За 17 лет наблюдения за репрезентативной выборкой Нижегородской области обнаружено значимое увеличение распространенности ХСН I-IV ФК NYHA с 6,9% до 9,1% ($p=0,04$) и ХСН III-IV ФК NYHA с 1,2% до 4,8% ($p<0,001$). Параллельно выявлено увеличение распространенности СД с 1,9% до

- 6,3% ($p < 0,0001$) и комбинации ХСН и сахарным диабетом с 1,4% до 2,3% ($p = 0,03$). Значимое увеличение распространенности связано с достоверным повышением показателя заболеваемости, как среди больных ХСН (с 10,8 на 1000 нас. до 16,4 на 1000 населения), так и среди больных СД (с 3,7 на 1000 нас. до 6,6 на 1000 населения) за период наблюдения.
2. Наиболее важными относительными рисками формирования ХСН оказались: наличие перенесенного ИМ (ОР=10,5 - 10,9), НМК (ОР=4,9 - 7,1), ИБС (ОР=4,5 - 6,7) и сахарного диабета (ОР=3,2 до 7,5). Сахарный диабет оказался конкурирующим в плане формирования ХСН по сравнению с артериальной гипертонией (ОР=1,7 - 2,5). Ожирение, злоупотребление алкоголем и курение не оказали влияние на формирования ХСН.
 3. Охват терапией больных ХСН за 17 лет достиг 95% - 100%, однако выявлены недостатки применения комбинации ИАПФ и бета-блокатора (у 26,5% больных). Дозы основных препаратов составили 30% - 50% от должных. Контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений не превышал 15%-18% среди больных ХСН независимо от наличия сахарного диабета.
 4. Медиана дожития больных ХСН I-II ФК составила 7,8 лет, а III-IV ФК – 4,8 лет. Общая смертность в год среди больных ХСН I-II ФК достигла 4,1%, а среди больных III-IV ФК – 9,9%. Наличие сахарного диабета не влияет на краткосрочный и долгосрочный прогноз жизни в связи с общим высоким риском смертельных исходов при ХСН.

Практические рекомендации

1. Наличие большого количества коморбидных состояний у больных ХСН требует обратить внимание врачей на проведение профилактической работы по предупреждению формирования сердечно-сосудистых заболеваний и на достижение целевых уровней гемодинамики для предупреждения формирования осложнений ХСН.
2. В связи со значимым увеличением распространенности ХСН и сахарного диабета в популяции необходимо проводить более активную образовательную работу среди врачей и пациентов для более жесткого контроля за показателями эффективности лечения больных данной патологии.
3. В соответствии с национальными рекомендациями по лечению ХСН проводить более активную титрацию основных лекарственных средств до достижения целевых доз, что достоверно снизит риски сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН независимо от наличия сахарного диабета.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное нами исследование в Нижегородской области является частью эпидемиологического исследования ЭПОХА в европейской части Российской Федерации. Нами выявлена высокая распространенность ХСН и СД в популяции, что связано с увеличением заболеваемости данных состояний в популяции Нижегородской области. Параллельно выявлено увеличение распространенности основных факторов риска развития ХСН. Проведение аналогичных анализов в других субъектах Российской Федерации позволит оценить в целом ситуацию с

динамикой распространенности ХСН и СД в европейской части РФ и сформировать основные мероприятия на первичную и вторичную профилактику данных состояний на глобальном уровне среди популяции населения в Российской Федерации.

Анализ применяемой терапии показал большое количество недостатков как в стратегии, так и в тактике лечения больных ХСН. Таким образом, данное исследование станет основой для продолжения контроля за эффективностью лечения данной категории пациентов и выработки программ по усовершенствованию подходов к лечению больных ХСН.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики / Н.Г. Виноградова, М.М. Жиркова, Н. Краием [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57 (S4). – С. 4–10.**
- 2. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Н. Краием [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, №3. – С. 178 – 184.**
- 3. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год / Н. Краием, Д.С. Поляков, И.В. Фомин [и др.] // Кардиология. – 2018. – S.2, №.2. – С. 25 - 32.**
- 4. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Н. Краием // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №9. – С. 17 – 22.**
- 5. Оценка влияния острого повреждения почек на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в условиях клинической практики / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Н. Краием [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, №12. – С. 40 – 47.**
- 6. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Н. Краием [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, №5. – С. 299 – 305.**
- 7. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике (Часть-1) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Н. Краием [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2017. – Т.12, № 2. – С. 11 – 21.**
- 8. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: что мы имеем в реальной клинической практике // Сборник статей XX-го межрегионального кардиологического форума «Неделя здорового сердца». – Нижний Новгород, 2016. – С. 23–30.**

9. Acute kidney injury among patients hospitalized with acute decompensated heart failure: is it a frequent worsening factor of prognosis? / N. Kraiem, I. Fomin, D.S. Polyakov // *European Journal of Heart Failure*. –2017. – №19 (S1). – С. 262.
10. Blood pressure variation and mortality from acute decompensated heart failure in case of first and second hospitalization / N. Kraiem, I. Fomin, D.S. Polyakov // *European Journal of Heart Failure*. –2017. – №19 (S1). – С. 391.
11. Impact of community-acquired pneumonia on prognosis of patients with acute decompensated heart failure / N. Kraiem, I. Fomin, D.S. Polyakov // *European Journal of Heart Failure*. –2017. – №19 (S1). – С. 393.
12. Increasing the efficiency of treatment of patients with chronic heart failure through the changes of control systems of patients. / N. Kraiem, I. Fomin, N.G. Vinogradova // *European Journal of Heart Failure*. –2017. – №19 (S1). – С. 555.

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
- ББ – бета блокаторы
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГТ – гипотензивная терапия
- ДИ – доверительный интервал
- ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – острый инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- НМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- НТГ – нарушения толерантности к глюкозе
- ОР – относительные риски
- ОШ – отношение шансов
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СН – сердечная недостаточность
- СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракции выброса
- СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракции выброса
- СС – сердечно-сосудистой
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- уд/мин – ударов в минуту
- ФК NYHA – функциональный класс по Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность